

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-299215

(43)Date of publication of application : 04.12.1989

(51)Int.Cl. A61K 9/70
A61L 31/00

(21)Application number : 01-049757

(71)Applicant : ALZA CORP

(22)Date of filing : 01.03.1989

(72)Inventor : GALE ROBERT M
CHIN IVAN
LIBICKI SHARI B

(30)Priority

Priority number : 88 162761 Priority date : 01.03.1988 Priority country : US

(54) ANESTHETIC AND ANTIMICROBIAL MEDICAL DEVICE FOR SKIN

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a medical device, comprising a self-bonding matrix containing a local anesthetic agent dispersed in the whole and a backing element arranged at the rear of a dermal distal surface and used by application to the body surface or a membrane.

CONSTITUTION: This medical device for skin comprises a self-bonding matrix containing an anesthetic agent having antimicrobial activities, preferably an amide type anesthetic agent (lidocaine) or an ester type anesthetic agent (tetracaine base) dispersed in the whole and a backing element arranged at the rear of a dermal distal surface of the matrix such as a polyester fabric or a polyethylene-covered polyester nonwoven fabric. The self-bonding matrix preferably comprises 15-50wt.% bonding material such as a poly(styrene-butadiene) block copolymer or a polyisobutylene polymer, 30-60wt.% tackifier, 7-25wt.% rheological agent, 0.4-2wt.% antioxidant and 5-15wt.% anesthetic agent.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-299215

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)12月4日

A 61 K 9/70
A 61 L 31/00

3 3 0

7417-4C
Z-6971-4C

審査請求 未請求 請求項の数 10 (全9頁)

⑮ 発明の名称 皮膚の麻酔と抗菌のための医用デバイス

⑯ 特 願 平1-49757

⑰ 出 願 平1(1989)3月1日

優先権主張 ⑱ 1988年3月1日 ⑲ 米国(US) ⑳ 162761

⑳ 発 明 者 ロバート・エム・ゲール アメリカ合衆国カリフォルニア州94022, ロス・アルトス, ラッセル・アベニュー 1276

㉑ 発 明 者 アイヴアン・チン アメリカ合衆国カリフォルニア州94002, ベルモント, ウエンバーリー・ドライブ 2808

㉒ 発 明 者 シヤリ・ビー・リビツキ アメリカ合衆国カリフォルニア州94303, パロ・アルト, ロマ・ヴェルデ・ドライブ 751ビー

㉓ 出 願 人 アルザ・コーポレーション アメリカ合衆国カリフォルニア州94303-0802, パロ・アルト, ページ・ミル・ロード 950

㉔ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外4名

明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. (発明の名称)

皮膚の麻酔と抗菌のための医用デバイス

2. (特許請求の範囲)

1. 体表または膜を通しての透過によって、抗菌性を有する麻酔薬を授与するために、体表または膜に貼布する医用デバイスであって、

a. 局所麻酔薬が全体に分散している自己接着性マトリックス; 及び

b. 前記マトリックスの皮膚置位面の背後に配置されたバックリング要素

を含むデバイス。

2. 前記局所麻酔薬をアミド型麻酔薬とエステル型麻酔薬とから成る群から選択する請求項1記載のデバイス。

3. 前記局所麻酔薬をテトラカイン、リドカイン、ベンゾカイン、エチドカイン、プロカイン、プリロカイン、ジブカイン、クロロプロカイン及びブピバカインから成る群から選択する請求項2記載のデバイス。

4. 前記自己接着性マトリックスがポリ(スチレン-ブタジエン)ブロックコポリマー、ポリ(スチレン-イソブレン-スチレン)ブロックコポリマー、高分子量ポリイソブチレンポリマー、低分子量ポリイソブチレンポリマー、及びエチレン-酢酸ビニルコポリマーから成る群から選択した接着性物質から成る請求項1記載のデバイス。

5. 前記バックリング要素がポリエステル布帛、ポリエチレン被覆ポリエステル不織布、ポリウレタン被覆ポリエステル不織布、レーヨンポリプロピレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリカーボネート及びポリウレタンから成る群から選択した材料である請求項1記載のデバイス。

6. 前記自己接着性マトリックスが接着材料約15~50重量%、粘着付与剤約30~60重量%、レオロジー剤約7~25重量%、酸化防止剤約0.4~2重量%及び麻酔薬約5~15重量%を含む請求項1記載のデバイス。

7. 前記自己接着性マトリックスがさらに感作阻害剤約5~15重量%を含む請求項1記載のデバ

イス。

8. 前記接着材料がポリ(スチレン-イソプレンスチレン)ブロックコポリマーであり、前記レオロジー剤が鉱油であり、前記麻酔薬がテトラカイン塩基であり、前記感作阻害剤がフェニルエチルアルコールである請求項7記載のデバイス。

9. 前記麻酔薬含量が少なくとも $1.0\text{mg}/\text{cm}^2$ である請求項6記載のデバイス。

10. 前記麻酔薬含量が少なくとも $1.5\text{mg}/\text{cm}^2$ である請求項9記載の組成物。

3. [発明の詳細な説明]

本発明は皮膚の麻酔と抗菌に関する。さらに詳しくは、本発明は包帯、パッチ及び医用デバイスとしての麻酔作用及び抗菌作用に関する。さらに詳しくは本発明は、限定するわけではなく、痛みを軽減するための、特に痛みの強い処置を受ける患者の前処置としての麻酔薬の投与用の医用デバイスに関する。

薬物の経皮投与の経皮経路は多くの利点を有し、広範囲な薬物またはその他の有効剤を投与す

るための経皮系は例えば米国特許第3,598,122号、第3,598,123号、第4,286,592号、第4,314,557号、第4,379,454号及び第4,568,343号に述べられており、これらは全て参考文献としてここに関係する。

多様な経皮デバイスが技術上周知であるにも拘らず、特定の投与計画で特定の薬物を投与するように設計したデバイスの開発が絶えず必要とされている。例えば、全身有効薬の投与デバイスは局所用薬物を治療的に投与することができず、放出速度制御膜を有するデバイスはある種の薬物の投与には特に適しているが、他の薬物の投与には適していない。

さらに、先行技術のデバイスを改良して、それらの欠点を解除することも絶えず要求されている。例えば、あるデバイスは皮膚に貼布したときに灼熱感または刺痛感を惹起しがちであり、またあるデバイスは閉塞下の皮膚で生ずる微生物増殖のために着用者に不快感を与えがちなものである。

さらに、多くの経皮デバイスは破れた、損傷したまたは汚れた皮膚に貼布することができず、ま

となく、閉塞下での抗菌活性を与えるように経皮投与デバイスに麻酔薬を含めることである。

本発明のさらに他の目的は、痛みを軽減するために、破れたまたは損傷した皮膚上に配置することのできる経皮デバイスを提供することである。

上記その他の目的は、体表または粘膜を通しての透過によって抗菌性を有する麻酔薬を投与するために体表または膜に貼布する医用デバイスを局所用麻酔薬が全体に分散した自己接着性マトリックスとマトリックスの皮膚遠位面の背後に配置したバックリング要素とから構成する本発明によって達成される。

本発明は皮膚の一部を被覆して、麻酔薬と殺菌剤の両方として作用する薬剤を投与するデバイスを提供する。この薬剤はエステル結合またはアミド結合によって疎水性基から分離した親水性基を有する。

本発明の1実施態様によると、親水性基はアミンであり、通常は第2置換アミンまたは第3置換アミンである。疎水性基は芳香族残基である。親

た貼布すべきではない。従って、切傷または擦過傷を有する皮膚に、痛みを軽減するために、貼布することのできるデバイスが必要とされている。

本発明の目的は、局所用薬物特に麻酔薬を効果的に投与することである。

本発明の他の目的は、薄くて苦痛がなく、目立たないフレキシブルなデバイスによって、麻酔を施すことである。

本発明のさらに他の目的は、苦痛の多い処置の前処置として麻酔を施すことである。

本発明のさらに他の目的は、デバイスが長期間にわたって苦痛なく着用されるように、デバイスの使用によって生ずる灼熱感または刺痛感を軽減するために経皮投与デバイスに麻酔薬を含めることである。

本発明の他の目的は麻酔薬の適用量を放出して、麻酔薬を迅速に投与して、麻酔を迅速に開始する経皮投与デバイスを提供することである。

本発明のさらに他の目的は、投与デバイスのかさを高めたり、投与デバイスをより目立たせるこ

水性基と疎水性基はアミド型麻酔薬におけるようにアミドによって、またはエステル型麻酔薬におけるようにエステルによって結合されている。

典型的な例には、エステルによって分離した芳香族残基と第3アミンとを有するエステル型麻酔薬であるテトラカイン塩基すなわちテトラカインHClと、アミドによって分離した芳香族残基と第3アミンを有するアミド型麻酔薬であるリドカインがある。他の適当な薬剤には、限定することなく、ベンゾカイン、エチドカイン、プロカイン、プリロカイン、ジブカイン、クロロプロカイン及びブピバカインがある。ここで用いる「麻酔薬」なる用語は麻酔薬自体、その塩基形、その塩形を意味する。

添付図を参照すると、本発明が最も理解されやすい。第1図に示した発明は、同時に抗菌剤として役立つ麻酔薬を含む経皮薬物投与デバイス10を提供する。このデバイスは自己接着性ポリマーマトリックス12と投与部位との間を密接に連続的に接着させる。パッキング要素の単層14は着用者の

運動に従うことができるように、フレキシブルである。

自己接着性ポリマーマトリックス12はこれに混入された薬物を含み、この薬物は麻酔性を有し、閉塞下の皮膚と接触した場合に殺菌性である。本発明によると、多くの局所麻酔薬、特に「合成アルカイド麻酔薬 (caines)」は閉塞性環境下で抗菌性を有し、嫌気性菌と好気性菌の両方に対して作用する。特に、テトラカインは非常に有効であることが判明している。プロカインとリドカインは付加的に麻酔性と抗菌性とを有する。この薬剤の塩基形または塩基形のいずれかが用いられるが、塩基のほうは皮膚を通して迅速に移動する傾向がある。塩基は迅速に移動するにも拘らず、抗菌活性は高く持続する。従って、塩基と塩の混合物を用いることができるとしても、最大の麻酔効果を得るためには塩基形が好ましい。

麻酔と微生物除去とを促進するために有効剤と皮膚との間の良好な接触を維持することが特に重要である。本発明によると、ポリマーマトリックス

12自体が着用者の皮膚に接着する。マトリックス材料の重要な選択基準は複製性、柔軟性、生体適合性、化学的相溶性、迅速な薬物輸送力、及びフレキシビリティである。適当なマトリックス材料の例には、ポリ(スチレン-ブタジエン)ブロックコポリマー、ポリ(スチレン-イソブレン-スチレン)ブロックコポリマー、高分子量及び低分子量のポリイソブチレンコポリマーがある。マトリックスは米国特許第4,144,317号に述べられているような、エチレン/酢酸ビニル(EVA)コポリマー、特に約28~60重量%の範囲内の酢酸ビニル含量を有するEVAコポリマー型でも良い。酢酸ビニル40%を含むEVAを用いて特に良好な結果が得られている。

接着性は樹脂状粘着付与剤を加えることによって強化される。このことは非粘着性ポリマーマトリックスを用いる場合に、特に重要である。適当な粘着付与剤の例には、ステイベライトエステル(STAYBELITE ESTER) #5または#10、リーガル-レッツ(RBGAL-REZ)及びピッコタック(PICCOTAC)

(これらは全てニュージャージー・ハーキュレス(Hercules of New Jersey)の商標である)がある。さらに、マトリックスはレオロジー剤も含むことができ、これの適当な例としては、限定するわけではなく、鉱油とシリカが挙げられる。

皮膚をマークする染料をマトリックスにさらに混合するかまたはデバイス内の別の層に加えることができる。例えばゲンチアナバイオレットのような、このマーカー染料を用いて治療部分の可視化を容易にすることができる。または、特定領域の特定薬剤によって、軽度な紅斑が生ずることが判明している。この状態はこの部分を十分にマークするのに役立ち、処置部分の洗浄またはスクラッピングの必要性を無くすことが望ましい場合には、この状態が好ましい。この代りに、蛍光マーカーを用いることができる。

マトリックス12は複数の薬物または物質を有利に含むことができる。マトリックス12は粘着付与剤、レオロジー剤、染料及び技術上周知の他の成分と共に、麻酔薬の他の付加的な被投与薬物を含

むこともできる。さらに、マトリックスは麻酔薬の経皮投与を促進するために透過促進剤を含むことができる。適当な透過促進剤には、限定するわけではなく、グリセロール モノオレエートとエタノールがある。

バックリング要素14は、マトリックス12を皮膚に密着させて維持することのできる織布または不織布状材料から製造するのが好ましい。好ましい材料には、例えばレーヨンポリプロピレン、もしくはその他のポリエステル布帛のようなポリマー不織布、またはポリエチレンもしくはポリウレタン被覆ポリエステル不織布がある。これらの材料はドレーピング及び伸縮によって着脱者の運動に有利に従うことが判明している。さらに、布は扱いやすく、使用者にとって親しみやすい。特に、この材料は衣類その他の人が日常接触する製品に一般に用いられている。この理由から患者特に小児は先行技術の経皮デバイスで一般に用いられるプラスチック様の新たに着色されたバックリングに比べて、この種の材料の使用を受容しやすい。さら

に、デバイスは好ましい形状を形成するためにカットすることができる。

この代りに、マトリックス12に対して不透過性材料からバックリング要素14を製造して、閉塞性バックリングを形成することもできる。使用可能な他の材料の例には、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリウレタン、またはその他のポリマーフィルムがある。これらのフィルムは金属化することもできる。

バックリング材料の選択で重要なことはそのフレキシビリティである。この理由から、理想的な候補材料は一方伸縮性ポリエステル布であり、これはロール長さに対して垂直に伸縮方向を有する異方性材料である。この布帛は約0.3mm厚さであり、直交方向の弾性率に比べて約500倍の一方伸縮弾性率を有する。伸縮方向でテストした場合に、この布帛の応力-歪み曲線は25%伸びまで線状である。25%伸びにおいて、応力は24-32g/mm²であり、これはこの布帛の伸長に要する力が低いことを示唆している。25%伸びにおける最適応力値は

1~300g/mm²より大きい範囲内であるが、100g/mm²より大きい値が好ましい。良好な「ドレープ」特性を有し、少なくとも一方において伸縮する布帛を用いると、肘窩のような非常に可動で、高度に曲げられる部位にパッチを貼布することができる。この部位は通常の採血部位であるので、麻酔を誘導する重要な部位である。

好ましい実施態様では、マトリックスを麻酔薬（好ましくはテトラカイン）／ポリイソブチレン／鉱油から成り、バックリングはポリエステル不織布（ポリウレタン被覆）である。本発明の他の実施態様は典型的に麻酔薬／EVA40／ステイベライト エステル マトリックスと、スコッチバック(SCOTCHPAK (3M Company)) バックリングとから構成される。

本発明は薬物または治療剤と麻酔薬との同時投与をも包含する。薬物と麻酔薬とは、第2図に示すように、別々の溜めに含めるのが好ましい。しかし、第1図に示すように、本発明は薬物と麻酔薬とを一の溜めに装入することも含む。

本発明は、薬物とそれの好ましい投与プロフィールに応じて、種々な方法で形成することができる。第2図では、微孔質またはその他の放出速度制御膜、接着剤及び麻酔薬を含む放出速度制御マトリックス18を有する系16を示す。適当な材料の典型的な例はそれぞれ微孔質ポリプロピレン、スチレンコポリマー、テトラカインである。放出速度制御が好ましくない場合には、マトリックス18は単に接着剤と麻酔薬とから構成することができる。

薬物マトリックス20は速度制御層18内の薬物と同時投与すべき薬物を含み、麻酔薬をも含むことができる。自己接着性マトリックスとしての使用に適しているとしてここに挙げた材料は薬物マトリックスとしての使用にも適している。

速度制御マトリックスはマトリックス20からの薬物の投与速度を制御するのに役立つ。速度制御マトリックスは、それを通してのインビトロ薬物流量が皮膚を通る薬物のインビトロ流量より低いようなものである。しかし、本発明は皮膚を通る薬物量以上のインビトロ流量を有する速度制御マ

トリックスの使用を含む。

デバイスは適当なサイズで形成することができるが、典型的な表面積は1~100cm²である。大きいサイズの剥離ライナー(図示せず)は包装と使用を容易にする。剥離ライナーの好ましい材料はシリコン被覆ペーパーである。

第3図は本発明によるデバイス10のドレーピング効果を説明する。デバイス10は皮膚の一部の大きな静脈上にオーバーラップするような細長い形状である。この位置において、デバイスは静脈穿刺または他の傷みの強い処置の前処置として有効である。第3図では、腕は実質的に伸ばした状態である。デバイス10が皮膚のしわ22上でも、皮膚に充分接着していることに注目すること。この接着は腕を折り曲げる前後に維持される。しかし、本発明によるデバイスが予定の用途に適した広範囲な形状とサイズに打抜くことができることは理解すべきである。

本発明によるデバイスは、バックリング材料の連続ウェブ上にマトリックスを押出成形するまたは

液する。従って、麻酔薬と皮膚との間の好ましくない反応を阻止する作用剤を含めることが望ましい。テトラカイン系に含めたフェニルエチルアルコールのようなフェニルアルキルアルコールがテトラカイン投与に伴って生ずる皮膚副作用を阻止することが判明している。このような作用剤または麻酔阻害剤は1~20重量%、好ましくは5~15重量%の量で系に含めることができる。このような作用剤を用い、上記範囲内の組成を有する特定の例を例1に示す。

例 1

放出速度と麻酔開始を評価するために次の成分(重量%) :

ポリ(スチレン-イソブレン-スチレン)ブロックコポリマー(クレトン1112ラバー、シェルオイルカンパニー) 20.3% ; 粘着付与剤(リーガルーレックス1094、ハーキュレス) ; 植物油13.6% ; 酸化防止剤(イルゴノックス1010、チバーガイギーコーポレーション) 0.7% ; フェニルエチルアルコール 7.0% 及びテトラカイン塩基7.4%

溶液流延することを含めた、多くの先行技術方法によって製造することができる。1実施態様では、剥離可能なライナーをマトリックス上に積層する。またはマトリックスを最初に剥離可能なライナー上に積層する。このウェブからデバイスを適当なサイズに打抜く。剥離可能なライナーを剥離し、マトリックスを皮膚に貼布し、皮膚に対して支持することによって、デバイスを使用する。

デバイス、系または構造の特定の例を以下で詳述する。一般に、デバイスはポリマーマトリックス、樹脂状粘着付与剤、レオロジー剤、酸化防止剤及び有効麻酔薬を含む。各成分の割合は相互依存性である。本発明の自己接着性マトリックスの好ましい実施態様は次の成分から(重量%基準)構成される: ポリマーマトリックス材料10~70%、好ましくは15~50% ; 粘着付与剤20~70%、好ましくは30~60% ; レオロジー剤0~30%、好ましくは7~25% ; 酸化防止剤0~5%、好ましくは0.4~2% ; 麻酔薬0.1~20%、好ましくは5~15%、ある場合には麻酔薬が皮膚を患作または剥

を100での内部混合ボウル内でブレンドすることによって、本発明によるテトラカインパッチを製造した。

約1時間ブレンドした後、混合物を2枚の剥離支持体の間に押出成形した。1枚の支持体を剥離し、その代りに伸縮性ポリエステルバックリングを貼布した。次のインビトロとインビボのテストのために、個々のパッチを打抜いて作製した。薬物負荷範囲は0.004インチ厚さのフィルムに対して0.1~1.5mg/cm²の範囲内であった。

これらのパッチのインビトロ薬物放出速度は薬物負荷量の増加に伴って増大した。死体の表皮を横切るインビトロ薬物流量も最小薬物負荷時の20µg/時/cm²から最大薬物負荷時の100µg/時/cm²以上まで増加した。

薬物の皮膚流量が正常である期間も、薬物負荷量が増加するにつれて、1時間未満から4時間以上まで変化した。

これらのパッチをヒト対象の無傷の皮膚に貼布すると、貼布部位下に局所麻酔が誘発された。プ

ロック度、ブロック期間及び開始時間は薬物負荷量に依存した。薬物負荷量が0.1~0.6mg/cm²である場合には、2~3時間の貼布期間後にも効果は殆んど認められなかった。負荷量を1.0mg/cm²まで増加すると、麻酔ブロックの質は良好になったが、ブロック度は試験パネルの間で広範囲に変化した。1.5mg/cm²以上に負荷量を増加した場合には、麻酔ブロックは全ての対象の中で特に良好であった。ブロックに達するまでの開始時間は40分間から1.5時間まで変化し、ブロック期間は3~6時間の範囲内であった。従って、本発明は少なくとも1.0mg/cm²、好ましくは少なくとも1.5mg/cm²の薬物負荷量の使用を含む。

例2

本発明による自己接着性経皮投与デバイスを押出成形によって作製することができた。次の成分をゴム用ロールで充分に均質になるまで混合させる。

ポリイソブチレン(分子量1200K)	25.2 重量%
ポリイソブチレン(分子量35K)	39.3 重量%

ポリイソブチレン(分子量1200K)	5.3 重量%
ポリイソブチレン(分子量35K)	7.9 重量%
軽質鉱油	5.6 重量%
テトラカイン	1.2 重量%
ヘキサン	80.0 重量%

得られた混合物を約750 μ mの厚さまでウェブ上に流延する。次に溶媒を留去して、約75 μ mの最終厚さを有するウェブを得る。

閉塞下での薬物経皮投与に伴う問題の1つは皮膚の閉塞された部分が微生物活動部位になりやすく、その結果着用户に非常に不快感を与えることである。従って、本発明の明白な利点は、次の例によって示すように、ここに関連した麻酔薬が抗菌性または抗菌性をも有することである。

例4

麻酔薬の抗菌効果を説明するために、テトラカインを含む一体系を、PVP-I(ガフコーポレーション(GAF Corporation)ブランドのポリビドン・ヨウ素)、局所感染防止薬を含む一体式パッチ及びアラセボまたは対照系を含む一体式パッチと

軽質鉱油	28.0 重量%
ゲンチアナバイオレット	0.5 重量%
テトラカイン	6.0 重量%

次に混合物を押出成形機のスクリー供給管内で再溶融し、200 μ m多孔質レーヨンポリプロピレン布のウェブ上に約75 μ m厚さに押出成形した。このウェブを次に2 \times 6cmストリップに引抜いた。

本発明は特に迅速な麻酔を生じる。接着性ベース中に麻酔薬を混入することによって、完全に閉塞された表面上で麻酔薬を皮膚と密着状態に維持する。例2に示したマトリックスによって35分間程度で明白な麻酔が観察された。さらに、接着剤を非常に効果的にしかも、閉塞部分が麻酔された後に苦痛なく除去できるように処方することができる。さらに、本発明によるデバイスは系を除去した後に皮膚にクリーム状残渣を残さない。

例3

本発明による自己接着性経皮投与デバイスは溶融流延法によって製造することもできる。次の成分を充分に混合するまで攪拌する。

比較した。

酸素ビニル含量40重量%(EVA40)のエチレン/酢酸ビニルコポリマー31.8重量%、薬物の皮膚透過性を促進するためのグリセロールモノオレート(GMO)速度促進剤22.2重量%、テトラカイン塩基27.8重量%及びステイベライトエステル45.18.2重量%を混合することによって、テトラカイン一体形を製造した。用いたバックリングはスコッチバック(3Mカンパニー)、EVA、ポリエステル、アルミニウム及びポリスチレンを含む結合ラミネートであった。

3種類のPVP-ヨウ素(PVP-I)一体形を薬劑量を次のように変えて製造した：PVP-I 10重量%とEVA40 99重量%；PVP-I 5重量%とEVA40 95重量%；PVP-I 10重量%とEVA40 90重量%、3種類の一体式パッチの全てはスコッチバックバックリングを用いた。

対照系を製造した。系AはGMO25重量%、EVA40 47重量%、ステイベライトエステル38重量%から構成した。系BはEVA40 63.6重量%

とステイベライトエステル36.4重量%とから構成した。両系はスコッチバックパッキングを含有した。これらの一体形に黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) ATCC 6538 (ヒト皮膚病原菌) を、パッチ表面に洗浄した細胞を塗布することによって接種した。接種した系を75% R H 中で30~35℃においてインキュベートした。所定期間の最後にパッチ表面を綿棒でふき取った。T S A 培地上で注入プレート法によって定量的結果を得、これらを次表に示す。

第1表
接種物濃度 (黄色ブドウ球菌 ATCC 6538)

3.8 × 10⁴ CFU/系 (有効系)
6.2 × 10⁴ CFU/系 (ブラセキ系)

細菌回収率 (CFU/系 / 抽出物10ml)

時間 分	有 効 系				封 固	
	一体形/ 1XPVP-I	一体形/ 1XPVP-I	一体形/ 5XPVP-I	一体形/ 10XPVP-I	A	B
0	-	-	-	-	5.8 × 10 ⁴	5.5 × 10 ⁴
15	5.5 × 10 ³	1.4 × 10 ⁴	2.4 × 10 ⁴	3.4 × 10 ⁴	6.8 × 10 ⁴	6.5 × 10 ⁴
30	-0-	3.6 × 10 ³	-0-	1.6 × 10 ⁴	6.1 × 10 ⁴	5.0 × 10 ⁴
60	-0-	3.0 × 10 ³	-0-	-0-	2.8 × 10 ⁴	6.0 × 10 ⁴

第2表は第1図のテトラカイン含有一体系の抗菌効果を説明する。閉塞系に隣接した部位の固有のファウナをT S A 及びB U G 注入プレート上のコロニー数として測定した。これらの数値を6人の被検者の30分閉塞部位から同様にして得た綿棒の注入培養によって得られた結果と比較する。

第2表

	対象	非閉塞	閉塞
好気性菌	A	5.0 × 10 ³	1.5 × 10 ³
	B	7.8 × 10 ³	2.5 × 10 ³
含 量	C	5.0 × 10 ³	0
	D	1.0 × 10 ³	0
	(CFU/7.0cm ²) E	2.3 × 10 ³	0
	F	5.0 × 10 ³	0

	対象	非閉塞	閉塞
嫌気性菌	A	1.5 × 10 ⁴	5.5 × 10 ³
	B	7.5 × 10 ³	1.0 × 10 ³
含 量	C	1.5 × 10 ⁴	5.0 × 10 ³
	D	6.0 × 10 ³	7.5 × 10 ³
	E	8.3 × 10 ³	4.0 × 10 ³
	F	1.0 × 10 ³	0

発明者が実施した実験は、通常の抗菌剤が経皮薬物投与デバイスのような閉塞系では全ての微生物に対して良好に作用しないことを明らかにした。次の物質の抗菌力を閉塞性皮膚パッチ下でテストした：クロルヘキシジン、グルコネート、メチルパラベン、プロピルパラベン、ジャーナル (GERMALL) 115 (ニュージャーシー・ストン ラブ (Sutton Labs of New Jersey) のアミダゾリジル尿素の商品名)、ペンゼトニウム、クロリド及び酢酸フェニル水銀実験系と対照系は不透過性バックパッキングと接着剤を含有した。実験系はさらに抗菌剤を含有した。好気性菌、真菌類、嫌気性菌増殖培

地上での注入培養によって、菌数を測定した。結果は好気性菌に関しては良好から極めて良好までの殺菌速度が得られるが、嫌気性菌数に被検物質のいずれの使用によっても中等度に減少することを示した。これらのような典型的な好菌剤が皮膚及び毛包内に検出される一般物質であるセブムとレシチンによって阻害されて、このような場合には微生物が増殖することが示唆される。このように、本発明の明白な利点はここに開示した麻酔薬が上記表から明らかであるように、抗菌剤としても作用することである。

第3表は付加的なインビトロ実験の結果を説明する。第2表に述べたような、ゲンチアナバイオレットを含まないマトリックス及び例2のプラセボ下での細菌増殖からサンプル採取した、これらの両系ともゲンチアナバイオレットとテトラカインを含まなかった。貼布前と指示した時間、有効系とプラセボ系のバックグラウンドコロニー数を測定した。細菌増殖はBAP、EUG、MYC培地上的コロニー数によって示した。

この代りに本発明の投与系を用いて治療剤を投与すると同時に皮膚を麻酔すまことができる。これは次の例によって説明する。

例 4

第2図の実施態様によって、血圧を制御するための経皮投与デバイスを構成し、クロニジンとテトラカインを投与することができる。クロニジンはある患者を麻酔することが分っており、そのためこの系へのテトラカインの注入は副作用の幾らかの軽減に役立つと考えられる。高分子量と低分子量のポリイソブチレン、クロニジン、鉱油及びコロイド状二酸化ケイ素の混合物から薬物マトリックスを構成する。標準のスコッチバックパッキングが適している。速度制御マトリックスは薬物マトリックスと同じ物質を含む。系を皮膚に貼布すると、速度制御マトリックス中に存在するクロニジンは容易に投与されて、初期容量となる。さらに、速度制御マトリックスはテトラカイン塩基またはテトラカインHClと微孔質ポリプロピレンを含み、後者が速度制御性を系に与える。

第3表

対象#1

時間 (HR)	有効系			プラセボ系		
	BAP	EUG	MYC	BAP	EUG	MYC
0	20	1.7×10^3	0	260	1.4×10^3	0
1	1.2×10^3	1.7×10^3	0	40	7.0×10^2	0
1.5	0	0	0	40	2.4×10^3	20
2.0	0	0	0	0	1.3×10^3	0
3.0	0	0	0	20	3.0×10^2	0
5.0	0	0	0	80	3.4×10^2	0

第3表続き

対象#2

時間 (HR)	有効系			プラセボ系		
	BAP	EUG	MYC	BAP	EUG	MYC
0	20	1.2×10^3	0	2.4×10^3	1.4×10^3	0
1	20	1.6×10^3	0	1.4×10^3	1.5×10^3	0
1.5	40	40	0	20	2.8×10^3	0
2.0	40	0	0	80	3.0×10^3	0
3.0	0	0	0	40	2.8×10^3	0
5.0	0	0	0	40	80	0

本発明の種々な態様を図面と明細書によって説明したが、上記の詳細な記述が説明のためのものであり、ここに示し、説明した態様の部分の種々な変化ならびに等しい構成の置換が特許請求の範囲に述べた本発明の本質及び範圍から逸脱することなく行われうることは理解すべきである。

4. (図面の簡単な説明)

縮尺通りに画いたものではない、本発明の種々の実施態様を説明するための図面において、同じ参照番号は同じ部分を意味する。

第1図は本発明の1実施態様の概略断面図であり、

第2図は本発明の他の実施態様の概略断面図であり、

第3図は腕に貼布した第1図のデバイスの透視図であり、

第4図は第1図のデバイスのフレキシビリティを説明する透視図である。

10—経皮薬物投与デバイス、

12—ポリマーマトリックス、

- 14…パッキング要素、
18…放出速度制御マトリックス。

代理人 弁理士 湯 浅 三

(外4名)

FIG.1



FIG.2

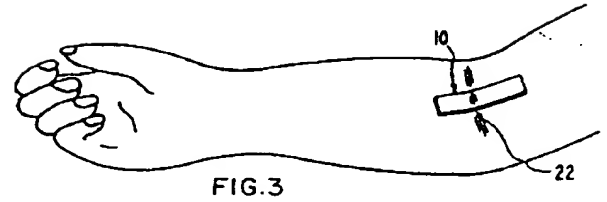
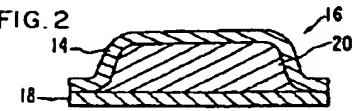


FIG.3

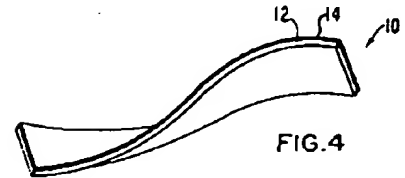


FIG.4

手 続 補 正 書 (方式)

特許庁長官 吉 田 文 毅 殿

平成 元年 5 月 5 日

1. 事件の表示

平成1年特許願第49757号

2. 発明の名称

皮膚の麻酔と抗菌のための医用デバイス

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所

名 称 アルザ・コーポレーション

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号

新大手町ビル 206号

電 話 270-6641~6646

氏 名 (2770) 弁理士 湯 浅 三

5. 補正命令の日付 平成1年 5月30日 (発送日)

6. 補正の対象

タイプ印字により添付した明細書

7. 補正の内容

別紙の通り(尚、明細書の内容には変更なし)

